

# *PB050: Modelování a predikce v systémové biologii*

David Šafránek

7.10.2020

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



# *Obsah*

*Informace o předmětu*

*Úvod*

*Historie*

*Základní pojmy a principy*

*Modelování a simulace*

# *Obsah*

*Informace o předmětu*

*Úvod*

*Historie*

*Základní pojmy a principy*

*Modelování a simulace*

## *Obsah a cíle předmětu*

- základní principy modelování v systémové biologii
- utvoření paralely dynamický systém — živý organismus
- praktické seznámení s nástroji
  - matematické metody
  - výpočetní metody
- materiály k předmětu:  
<https://is.muni.cz/auth/el/1433/podzim2020/PB050/>

## *Co získám absolvováním?*

- schopnost porozumět současným SB modelům
- schopnost vyznat se v hierarchii procesů v živé buňce
- pochopení základních metod kvantitativního modelování biologických procesů
- pochopení základní vlastností dynamiky
- schopnost pracovat s několika nástroji pro analýzu SB modelů
- rozšíření povědomí o významu informatiky pro SB
- rozšíření obecných vědomostí v oblasti komplexních systémů

## *Co se zde nenaučím...*

- pochopit biologii
- modelování prostřednictvím agentů
- modelování prostorových a difúzních procesů
- předpovídat počasí :-)
- ...

# *Osnova*

1. Historie a zaměření oblasti
2. Základní pojmy a principy (systém, model, simulace)
3. Biologické sítě a jejich vlastnosti
4. Biologický proces jako dynamický systém, dynamické modely
5. Deterministický model reakční, enzymové a transkripční kinetiky
6. Dynamika developmentálních sítí
7. Případové studie *E. coli*
8. Stochastický model a Monte Carlo simulace
9. Dynamické vlastnosti a jejich analýza, pojem robustnosti
10. Nástroje COPASI, Dizzy, BioCHAM – praktické seznámení

## Požadavky na ukončení

- vypracování projektu 50 bodů
  - zadání bude zveřejněno do 31.10.
  - práce ve skupinách (doporučeno po dvojicích)
  - max. 100 bodů za projekt, rozděleno rovným dílem mezi členy skupiny
  - během zkouškového období proběhne prezentace projektů
- ústní zkouška 50 bodů
- možnost zisku bonusových bodů za aktivitu na přednáškách
- kolokvium: min. 40 bodů
- zkouška: min. 45 bodů pro známku E



# Obsah

*Informace o předmětu*

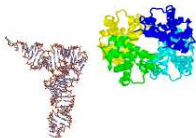
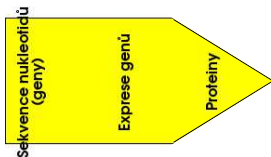
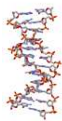
*Úvod*

*Historie*

*Základní pojmy a principy*

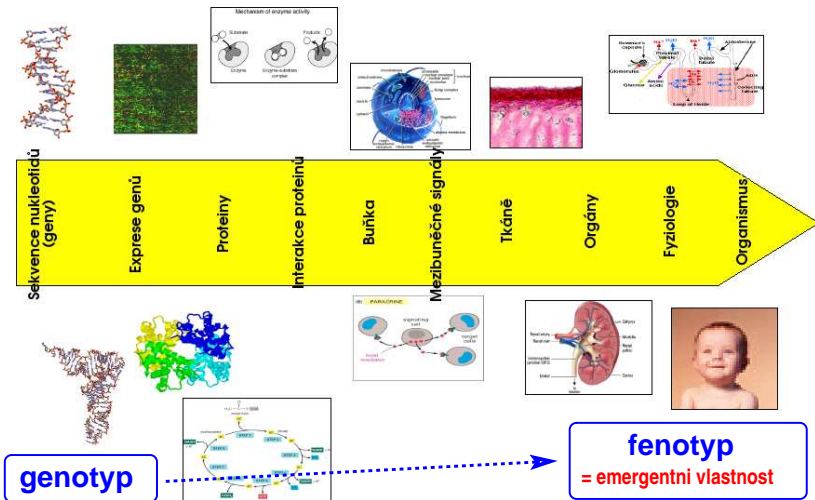
*Modelování a simulace*

# Hlavní teze: *Organismus = komplexní systém*

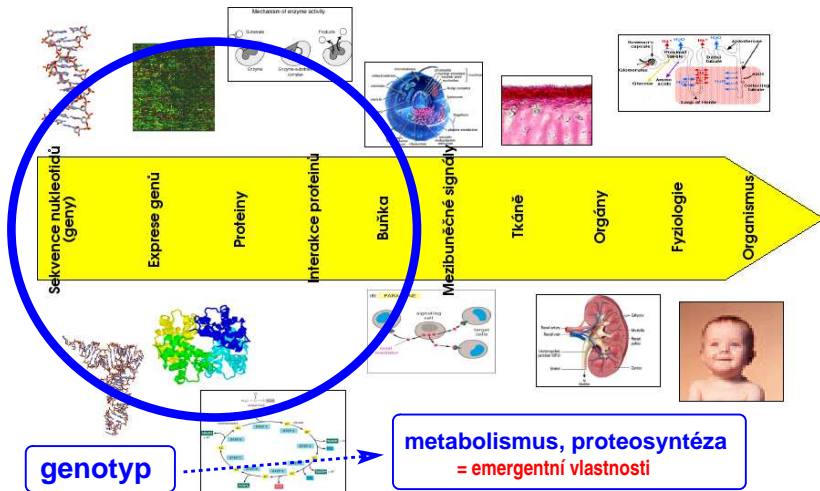


**genotyp**

# Hlavní teze: Organismus = komplexní systém



# Subteze: Živá buňka = komplexní systém



## *Co je komplexní systém?*

- podotázka – co je **system**?

## *Co je komplexní systém?*

- podotázka – co je **system**?
  - soubor vzájemně propojených objektů vymezený určitou hranicí s okolím
  - holistické uchopení reálného objektu (Aristoteles: “Metafyzika”)  
*“Celek je více než jen souhrn jeho částí.”*
  - srovnej např. motor (mechanický systém) a živou buňku (biologický systém)

## *Co je komplexní systém?*

- podotázka – co je **system**?
  - soubor vzájemně propojených objektů vymezený určitou hranicí s okolím
  - holistické uchopení reálného objektu (Aristoteles: “Metafyzika”)  
“*Celek je více než jen souhrn jeho částí.*”
  - srovnaj např. motor (mechanický systém) a živou buňku (biologický systém)
- komplexní systém – populární označení čehokoliv složitého...
- mnoho definic, např.:

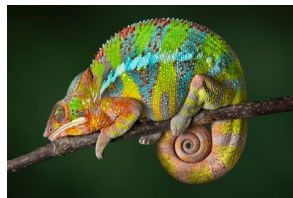
*A system that involves numerous interacting agents whose aggregate behaviors are to be understood. Such aggregate activity is nonlinear, hence it cannot simply be derived from summation of individual components behavior.*

*[Jerome Singer]*

## *Co je nelineárnost?*

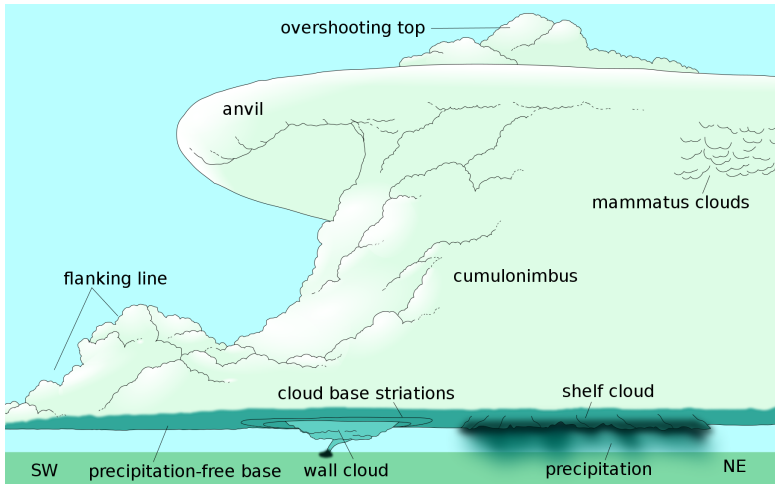
- nelineární aktivita systému vzniká takovou kompozicí dílčích aktivit, kterou nelze vyjádřit jako jejich superpozici (lineární kombinaci)

RGB vs. vrstva chromatocytů v kožní tkáni chameleona

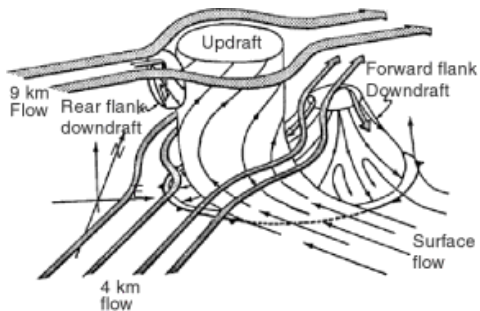




# Příklad...



## *Příklad...*



## *Co je emergentní vlastnost?*



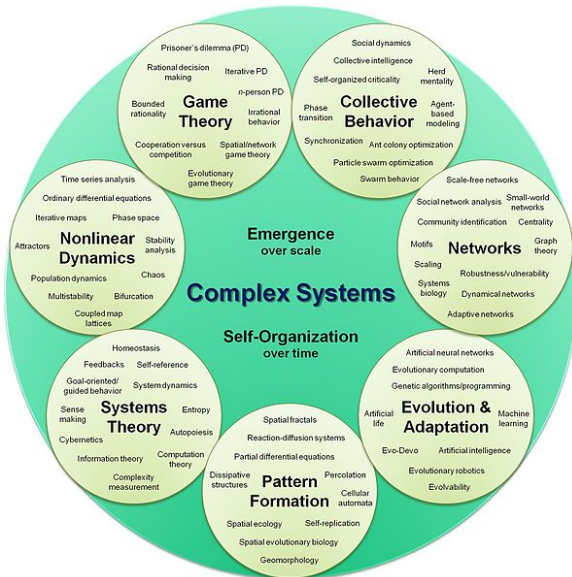
- “neočekávaná” vlastnost neodvoditelná přímo z chování částí komplexního systému
- příčinou je kombinatorická exploze možných interakcí mezi částmi systému (vyplývá z nelinearity)
- schopnost sebeorganizace, integrace, kolektivní chování
- koncept známý od Aristotela

## *Třídy složitosti (neumělých) systémů*

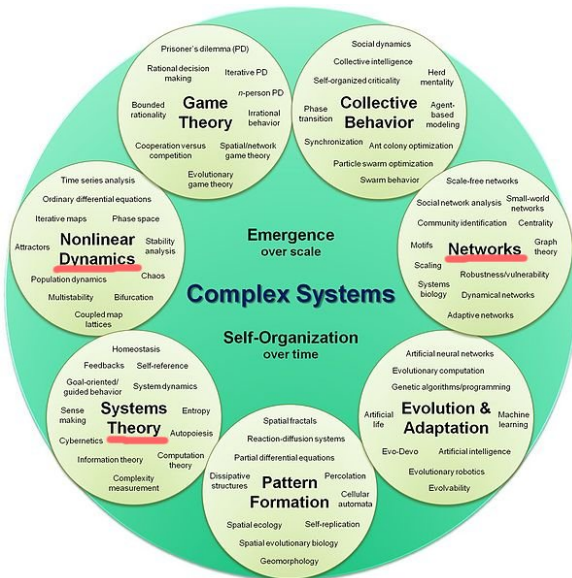
- systémy s neorganizovanou složitostí
  - mnoho komponent interagujících “čistě” náhodně
  - lze analyzovat statisticky
  - např. plyn v nádobě
- systémy s organizovanou složitostí
  - interakce komponent není zcela náhodná, dochází k emergenci – netriviálním součinnostem uvnitř systému
  - nelze analyzovat přímo (nutnost simulace)
  - např. **živá buňka**
  - řeší teorie komplexních systémů
  - pojem “complex adaptive systems” – důraz na sebe-organizaci

Weaver, Warren (1948). "Science and Complexity". *American Scientist* 36 (4): 536-44. PMID 18882675

# Mapa studia komplexních systémů



# Mapa studia komplexních systémů



# *Živá buňka jako komplexní systém*

## *Charakteristické vlastnosti*

- paměť – budoucí vývoj závisí na minulosti
- otevřenost – těžko definovat hranici systému, systém je v tzv. termodynamickém gradientu (dochází k výměně energie s okolím)  
⇒ systém je typicky vzdálen energetické rovnováže
- možnost kaskádového narušení – např. destrukce jádra vyvolá řetězec destrukcí
- emergentní vlastnosti – např. hromadění bakterií v nutričním gradientu
- zanoření složitosti – např. vícebuněčné organismy
- zpětné vazby uvnitř systému – např. příjem nutrientů na membráně řízen vnitřními podmínkami v buňce

## *Systémová biologie*

- nový směr v biologii implikovaný vývojem v neživých vědách
- paradigma: komplexní pohled (opak tzv. redukcionismu)
- organismus chápán jako komplexní systém (biologický systém)
- předmětem studia jsou interakce, nikoliv komponenty
- kořeny v živých i neživých vědách
  - biochemie a molekulární biologie (kinetika enzymů)
  - matematická simulace a obecná teorie systémů
- boom od roku 2000
- hlavní motivací je pochopení chování živé buňky
- podložené znalostí genomu
- vyžaduje úzkou mezioborovou kooperaci: biologie, matematika, fyzika, informatika, technické inženýrství, chemie. . .



# *Úrovně pohledu na biologický systém*

- Kitano H. “Looking beyond the details: a rise in system-oriented approaches in genetics and molecular biology”. Curr Genet. 2002

## *1. zachycení struktury systému*

- interakce látek v buňce definované chemickými reakcemi
- obtížné získat kvantitativní informace (parametry reakcí)

# Úrovně pohledu na biologický systém

- Kitano H. “Looking beyond the details: a rise in system-oriented approaches in genetics and molecular biology”. Curr Genet. 2002
1. zachycení struktury systému
    - interakce látek v buňce definované chemickými reakcemi
    - obtížné získat kvantitativní informace (parametry reakcí)
  2. analýza chování systému
    - intra vs. intercelulární pohled
    - záleží na míře kvantitativních znalostí
    - různé metody – experimentální a výpočetní (simulace)
    - chování v extrémních podmínkách (hladovění, tlak, . . .)

# Úrovně pohledu na biologický systém

- Kitano H. “Looking beyond the details: a rise in system-oriented approaches in genetics and molecular biology”. Curr Genet. 2002
1. zachycení struktury systému
    - interakce látek v buňce definované chemickými reakcemi
    - obtížné získat kvantitativní informace (parametry reakcí)
  2. analýza chování systému
    - intra vs. intercelulární pohled
    - záleží na míře kvantitativních znalostí
    - různé metody – experimentální a výpočetní (simulace)
    - chování v extrémních podmínkách (hladovění, tlak, . . .)
  3. řízení systému
    - vývoj léčiv, genetické modifikace

## *Úrovně pohledu na biologický systém*

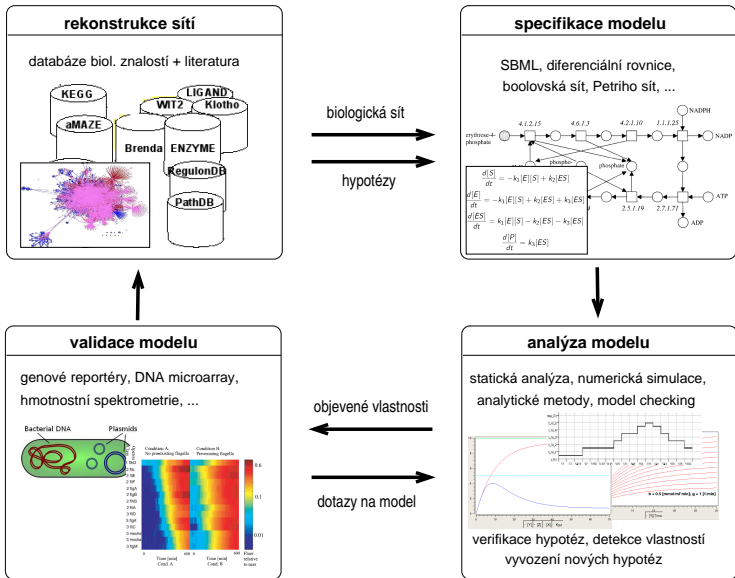
- Kitano H. “Looking beyond the details: a rise in system-oriented approaches in genetics and molecular biology”. Curr Genet. 2002
1. zachycení struktury systému
    - interakce látek v buňce definované chemickými reakcemi
    - obtížné získat kvantitativní informace (parametry reakcí)
  2. analýza chování systému
    - intra vs. intercelulární pohled
    - záleží na míře kvantitativních znalostí
    - různé metody – experimentální a výpočetní (simulace)
    - chování v extrémních podmínkách (hladovění, tlak, . . .)
  3. řízení systému
    - vývoj léčiv, genetické modifikace
  4. konstrukce biologického systému

## *Jak umožnit tyto pohledy?*

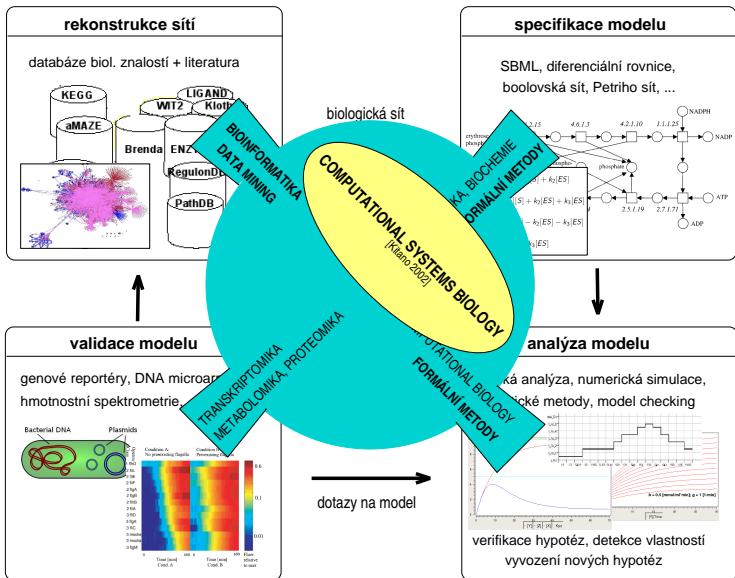
- viz Statistika I – statistická analýza dat z experimentů (tzv. *deskriptivní model*)
  - použitelné pro kvalitativní pohled, nikoliv pro kvantitativní
  - problémy: mnoho rozměrů, kombinatorická exploze korelací, nelineární závislosti. . .
- řešení nabízené SB je *dynamický model*

*Kolekcí dosud známých faktů a obecných principů vytvoříme model, pomocí něhož lze simulovat/predikovat vývoj systému v čase z daných výchozích podmínek. Tento model bude mít smysl pouze tehdy, pokud bude potvrzovat dostupná experimentální data.*
- vhodné využití experimentálních dat:
  - rekonstrukce modelu (identifikace komponent a závislostí mezi nimi, tzv. -omics)
  - zpřesnění (tzv. “fitování”) modelu

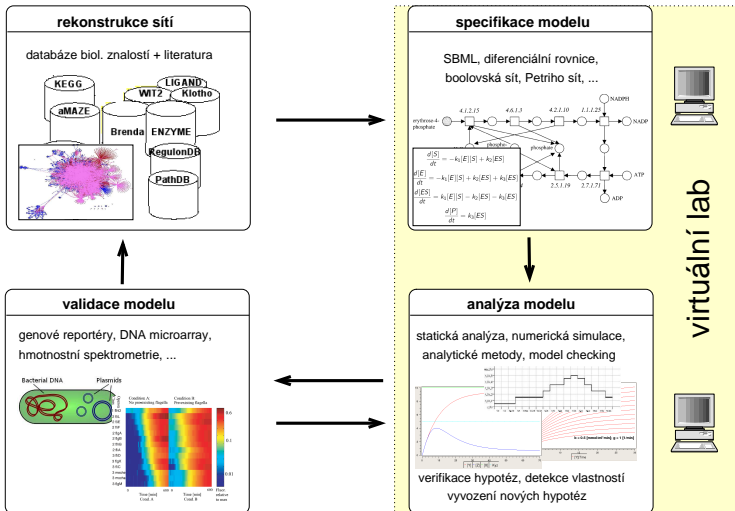
# Modelování a predikce v systémové biologii



# Modelování a predikce v systémové biologii



# Nástroj: virtuální (in silico) laboratoř





## *Příklady úspěšných aplikací*

- studium vývoje vulvy v háďátku obecném (*C. elegans*)
- studium cirkadiálních rytmů v ovocné mušce (*Drosophila melanogaster*)
- studium genové regulace při osmotickém stresu *E. coli*
- první kroky k pochopení fototaxe, chemotaxe bakterií
- první modely vysvětlující proces fotosyntézy
- studium signálních drah ovlivňujících rakovinové bujení

# *Obsah*

*Informace o předmětu*

*Úvod*

*Historie*

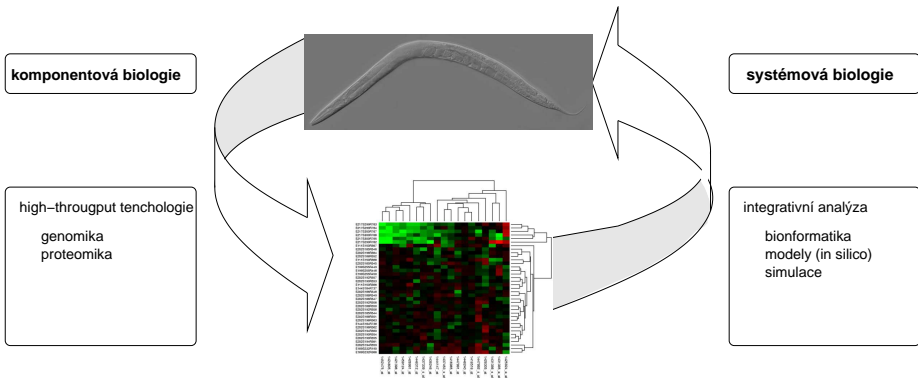
*Základní pojmy a principy*

*Modelování a simulace*

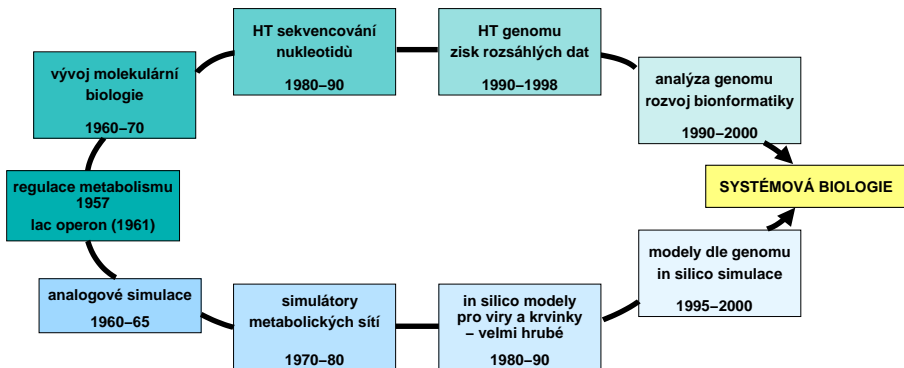
## *Od redukcionismu k integrativnímu přístupu*

- ve druhé polovině 20.stol. výzkum zaměřený na individuální komponenty
  - objev Lac operonu a mechanismu transkripce (J. Monod, F. Jacob 1961)
  - sekvenování genomu
  - objevy proteinů a jejich chemických sloučenin
  - biologické funkce individuálních komponent
- na počátku 21.stol. prudký vývoj
  - sekvenován genom většiny organismů včetně člověka
  - začíná vznikat “katalog buněčných komponent” jednotlivých organismů
    - masivní identifikace komponent (jednotlivých genů) a jejich funkce
    - genomika, proteomika, metabolomika
- umožněno díky high-throughput technologiím
  - DNA mikročip

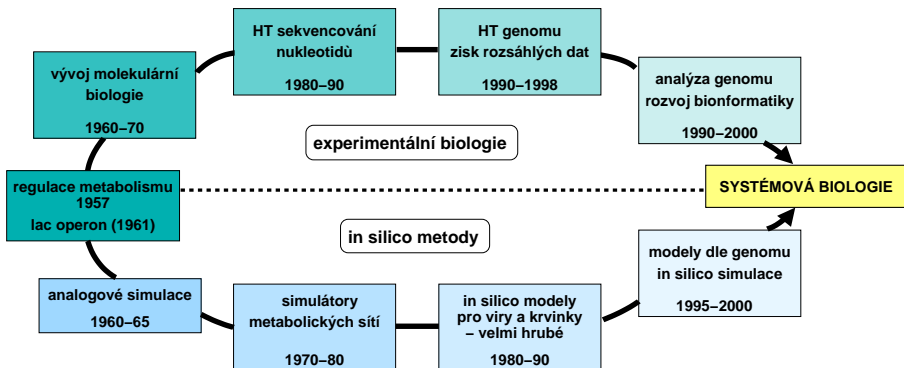
# *Od redukcionismu k integrativnímu přístupu*



# Historický vývoj



# Historický vývoj



# Obsah

*Informace o předmětu*

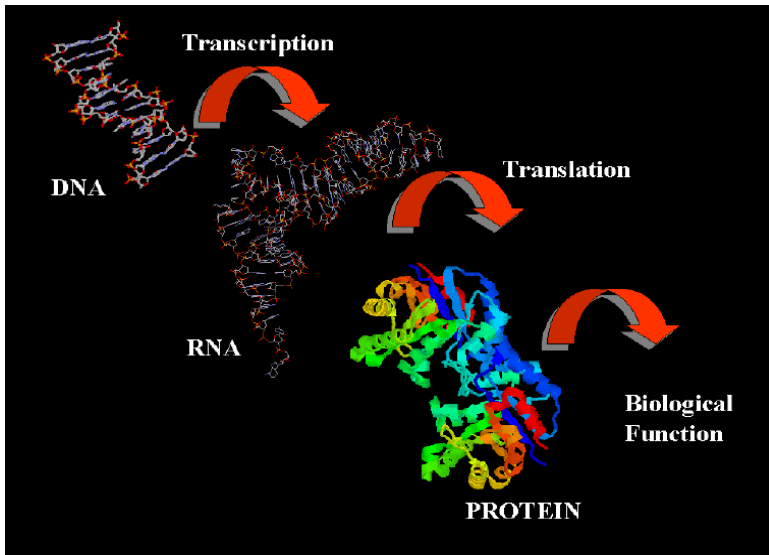
*Úvod*

*Historie*

*Základní pojmy a principy*

*Modelování a simulace*

# *Centrální dogma*





# Základní molekuly organismu (“atomy syntaxe”)

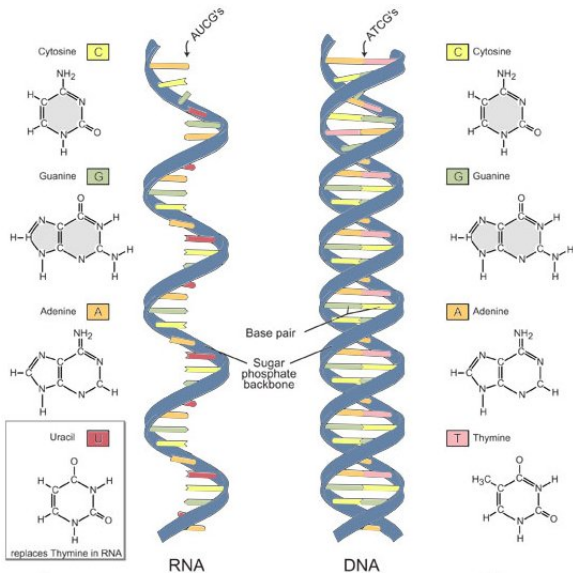
- **DNA**

- kyselina deoxyribonukleová
- složena ze dvou řetězců nukleotidů  $\{A, G, C, T\}$
- primární struktura — sekvence nukleotidů
- sekundární struktura — šroubovice (double helix)
- stabilní molekula
- obsahuje genetický kód (genom)

- **RNA**

- kyselina ribonukleová
- zpravidla jeden řetězec nukleotidů  $\{A, G, C, U\}$
- nestabilní molekula
- přenáší genetickou informaci
- několik typů — mRNA (informační), tRNA (transferová), rRNA

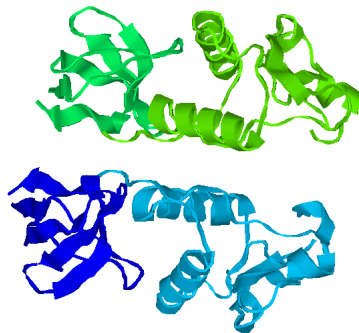
# Základní molekuly organismu (“atomy syntaxe”)



# *Základní molekuly organismu (“atomy syntaxe”)*

- **protein**

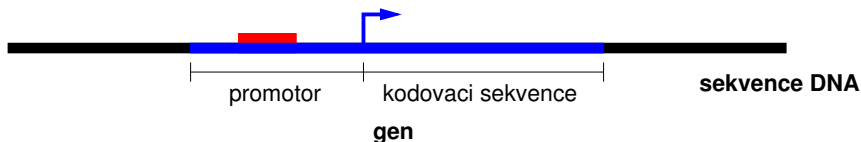
- molekula složená z aminokyselin
- mají složité prostorové (terciální) struktury
- nestabilní
- výskyt v cytoplazmě i extracelulárně
- tvoří komplexy s ostatními proteiny
- umožňují a ovlivňují biochemické procesy



# *Funkční význam (“sémantika”)*

## [DNA]

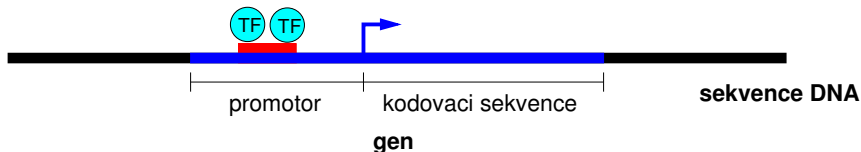
- genom = geny + nekódující sekvence DNA
- **gen** – kód (předpis) pro tvorbu proteinu
  - obsažen vždy kompletní v právě jednom vlákně DNA
  - prokaryota – gen je ucelená sekvence
  - eukaryota – gen rozdistributedován po vlákně DNA
  - gen = řídicí sekvence (promotor) + kódovací sekvence



# *Funkční význam (“sémantika”)*

## [DNA]

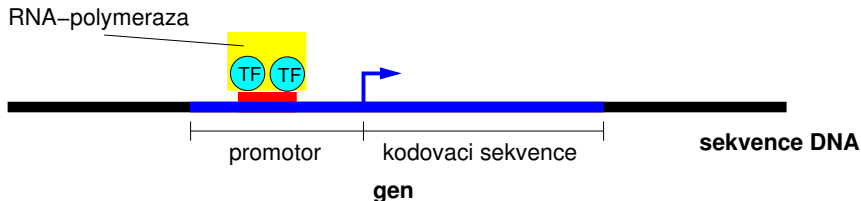
- genom = geny + nekódující sekvence DNA
- **gen** – kód (předpis) pro tvorbu proteinu
  - obsažen vždy kompletní v právě jednom vlákně DNA
  - prokaryota – gen je ucelená sekvence
  - eukaryota – gen rozdistributedován po vlákně DNA
  - gen = řídicí sekvence (promotor) + kódovací sekvence



# *Funkční význam (“sémantika”)*

## [DNA]

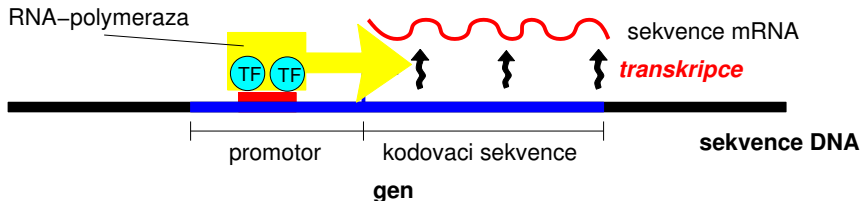
- genom = geny + nekódující sekvence DNA
- **gen** – kód (předpis) pro tvorbu proteinu
  - obsažen vždy kompletní v právě jednom vlákně DNA
  - prokaryota – gen je ucelená sekvence
  - eukaryota – gen rozdistributedován po vlákně DNA
  - gen = řídicí sekvence (promotor) + kódovací sekvence



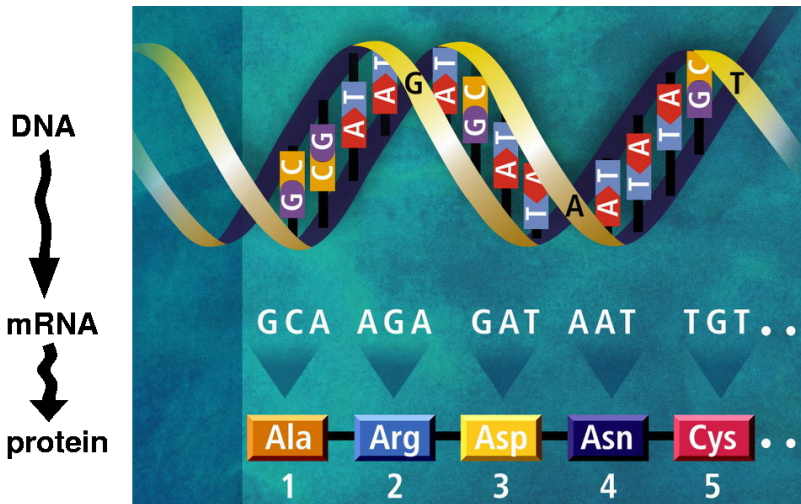
# Funkční význam (“sémantika”)

## [DNA]

- genom = geny + nekódující sekvence DNA
- **gen** – kód (předpis) pro tvorbu proteinu
  - obsažen vždy kompletní v právě jednom vlákně DNA
  - prokaryota – gen je ucelená sekvence
  - eukaryota – gen rozdistributedován po vlákně DNA
  - gen = řídicí sekvence (promotor) + kódovací sekvence



# *Transkripce a translace genetického kódu*

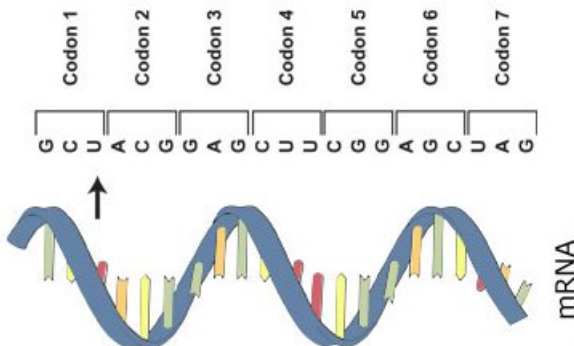




## *Funkční význam (“sémantika”)*

### [mRNA]

- messenger (informační) RNA
- transkripční médium
- kopíruje a přenáší kódující sekvenci DNA
- uspořádání do tripletů nukleotidů – **kodony**



## *Funkční význam (“sémantika”)*

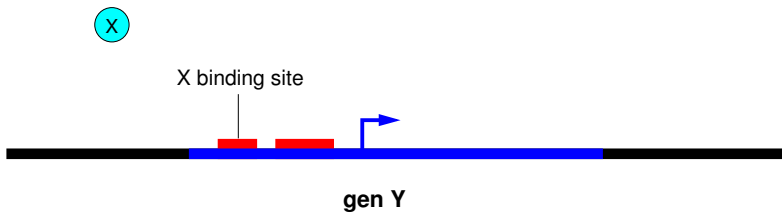
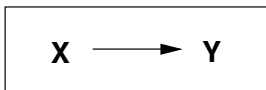
### [tRNA]

- transfer (transferová) RNA
- translační médium
- molekula tRNA obsahuje právě jeden **antikodon**
- antikodon kóduje jednu z 20 aminokyselin
- mapováním antikodonů na kodony mRNA je vyrobena primární struktura proteinu

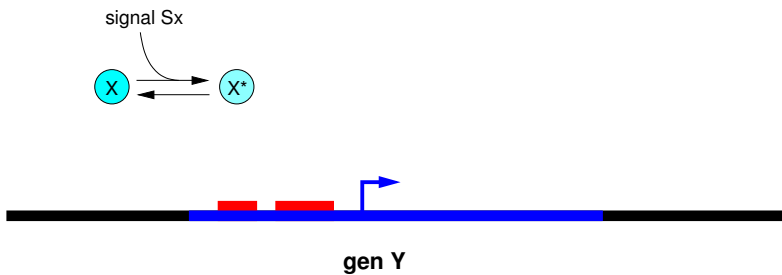
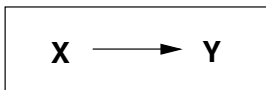
### [protein]

- funkce enzymu
- receptor externího signálu
- regulátor transkripce – transkripční faktor (TF)
  - aktivátor
  - represor
- katalyzátor metabolismu

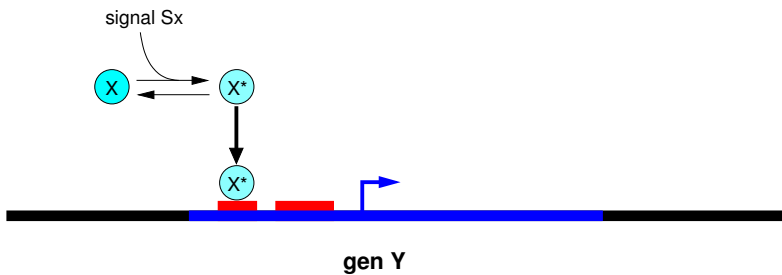
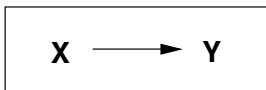
# *Příklad aktivátoru*



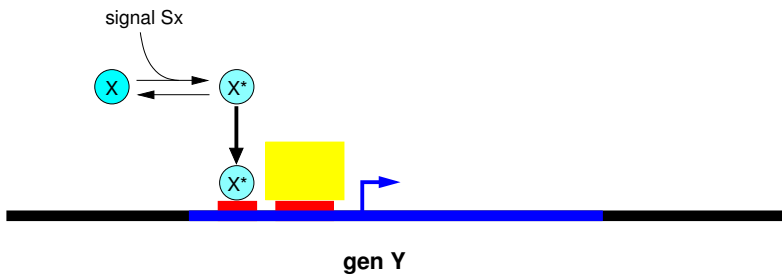
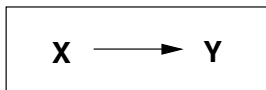
# Příklad aktivátoru



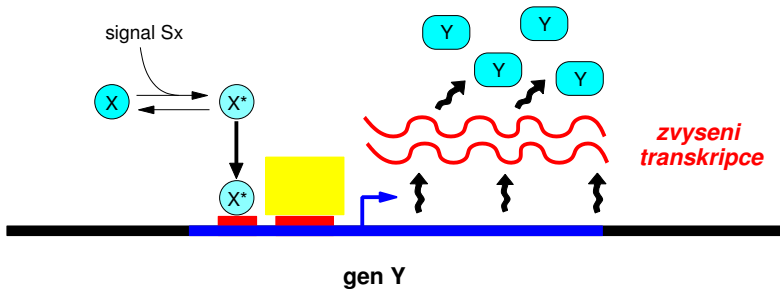
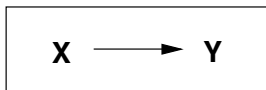
# Příklad aktivátoru



# Příklad aktivátoru



# Příklad aktivátoru

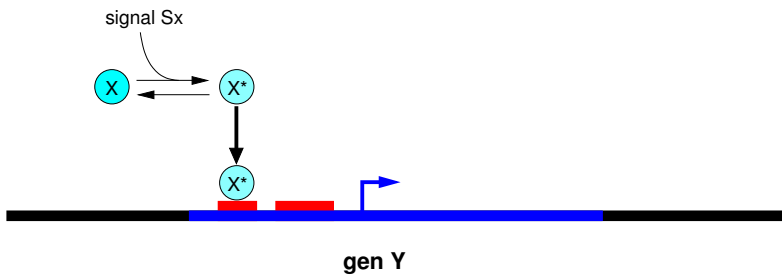
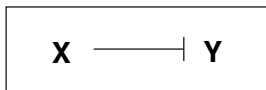




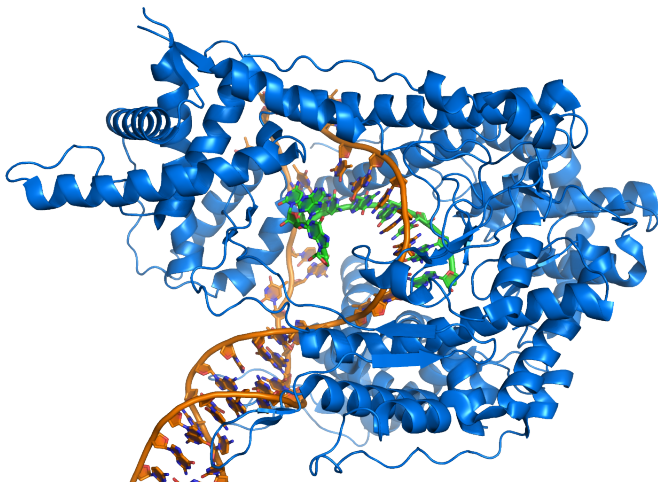




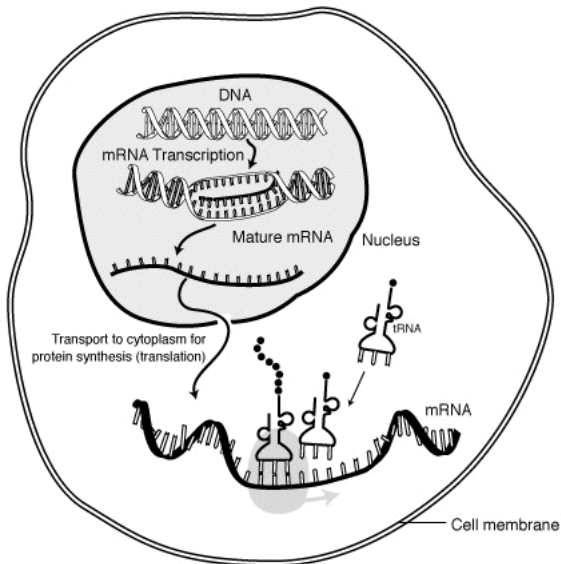
# *Příklad represoru*



*RNA-polymeráza + TFs + DNA → mRNA*



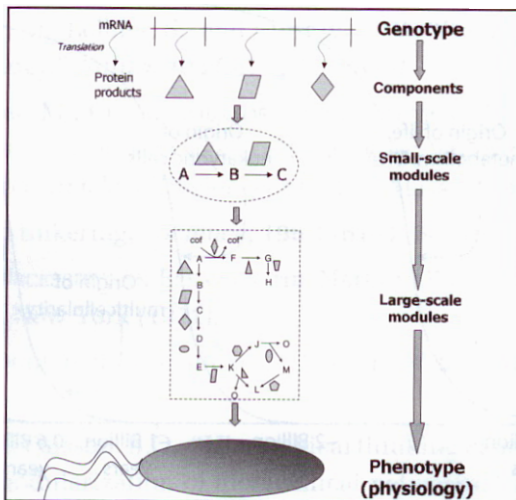
# *Transkripce v eukaryotické buňce*



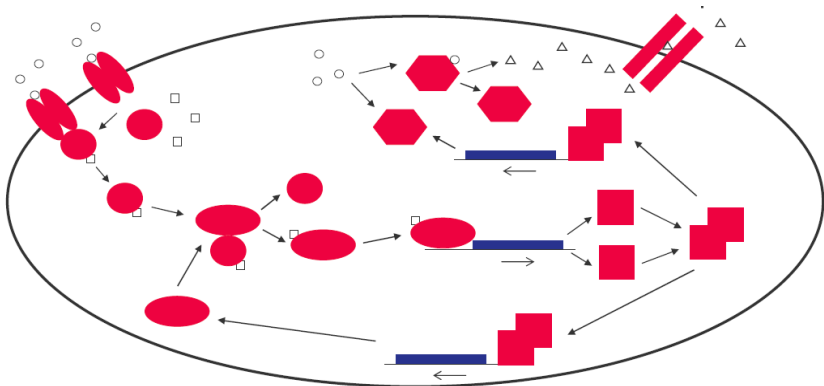
## *Centrální dogma — shrnutí*

- motor biochemie řídící živý organismus
- exprese genu  $\equiv$  koncentrace kódovaného proteinu
- transkripce + translace probíhá dlouho (v řádu minut)
- posttranslační modifikace — tvorba vyšší prostorové struktury
- u eukaryotických buněk posttranskripční úpravy
  - sestřihování (slicing)

# Koncept hierarchie

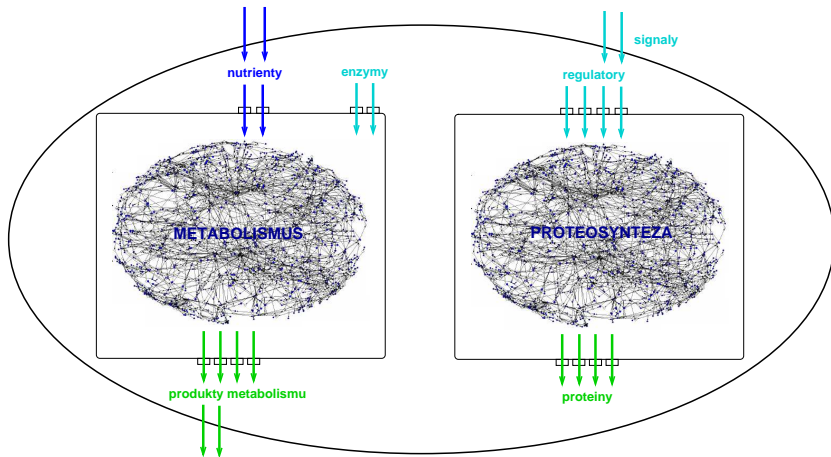


## Biochemické procesy v buňce



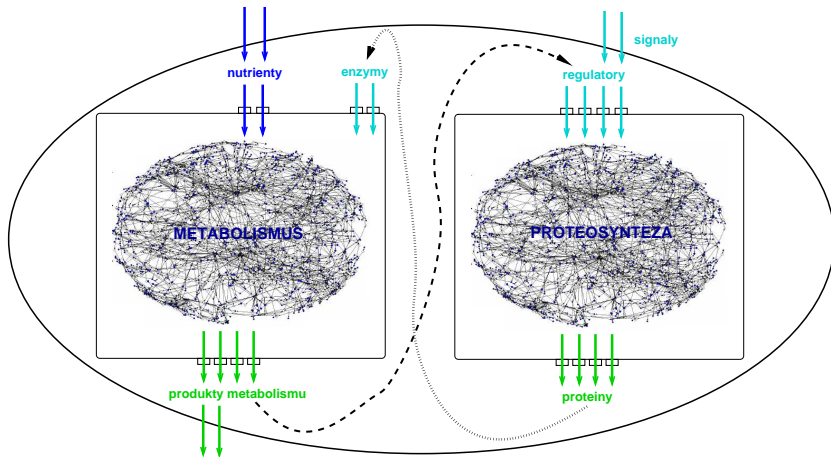
- molekulární komponenty – proteiny, DNA, RNA,...
- interakce na různých úrovních (transkripce, metabolismus,...)
- příjem signálů a živin (nutrientů) na membráně

# Biochemické procesy v buňce

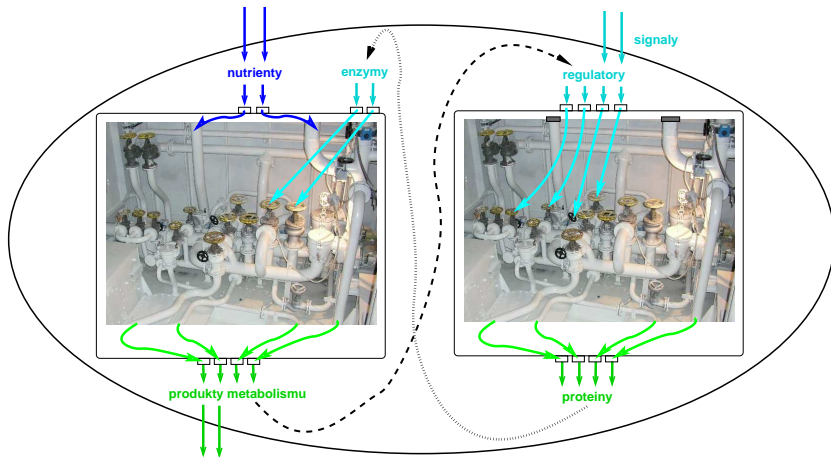




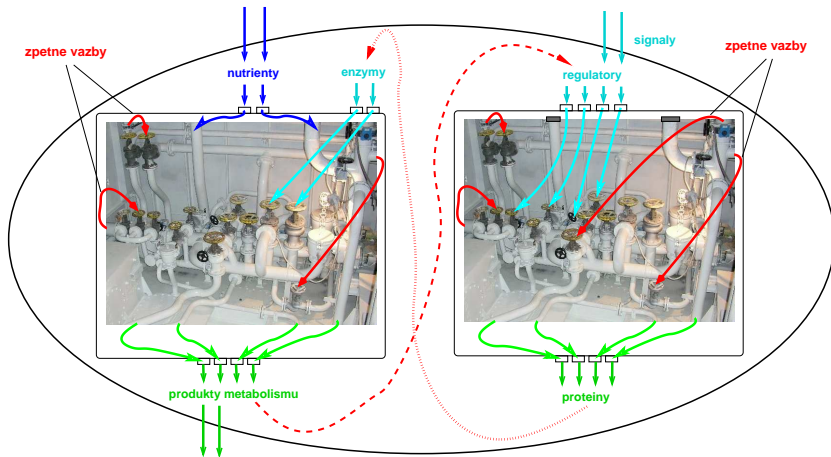
# Biochemické procesy v buňce



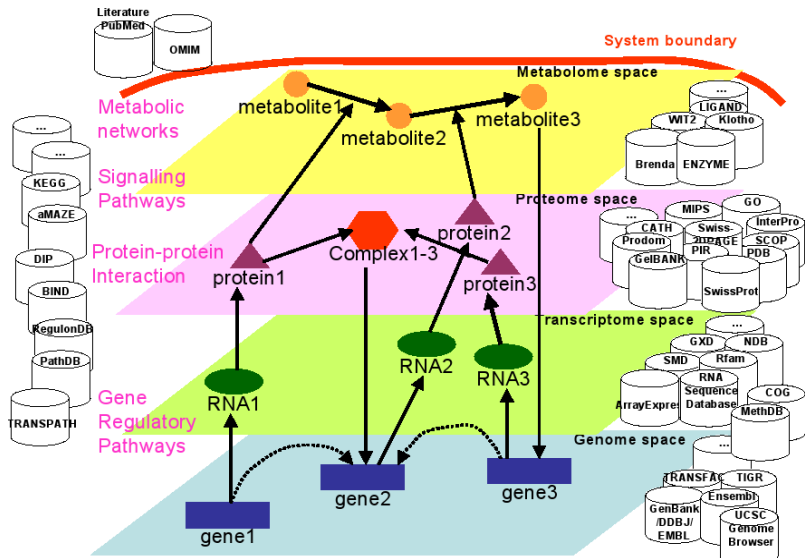
# Biochemické procesy v buňce



# Biochemické procesy v buňce



# Funkční vsrtyvy buňky



# *Funkční vrstvy buňky*

## **vrstva metabolismu**

- rozsáhlý soubor katalytických (enzymových) reakcí
- příjem a zpracování energie v buňce
- rozklad a syntéza látek

## **transdukce signálů**

- kaskády reakcí zpravovávající externí/interní signál
- receptory externích signálů na membráně

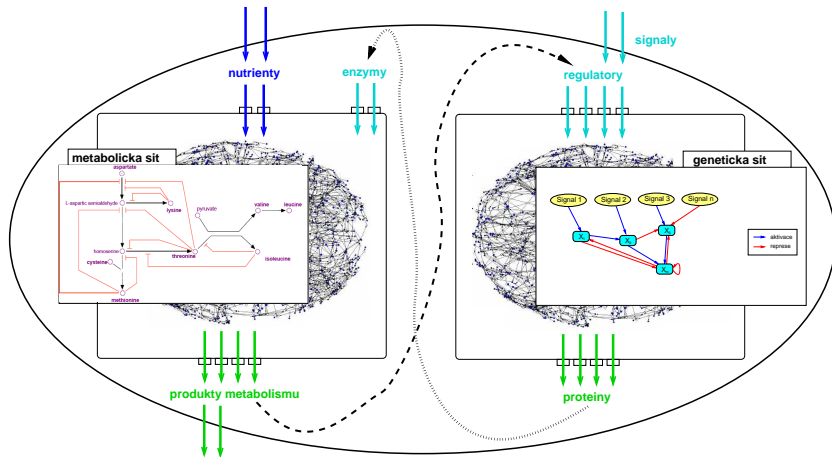
## **interakce proteinů**

- tvorba proteinových komplexů
  - transkripční faktory a enzymy metabolismu

## **transkripční regulace**

- řízení proteosyntézy

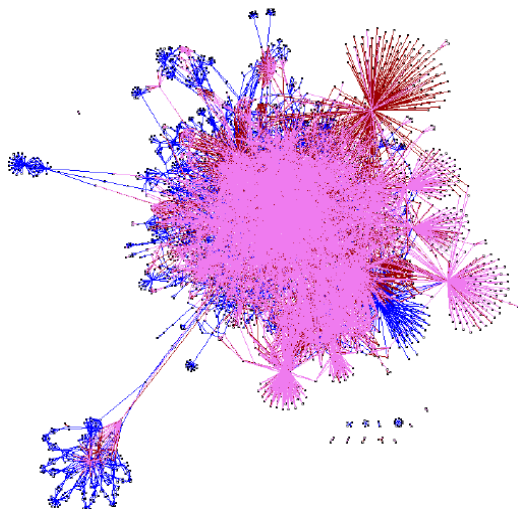
# Biologické sítě a dráhy



## *Biologické sítě a dráhy*

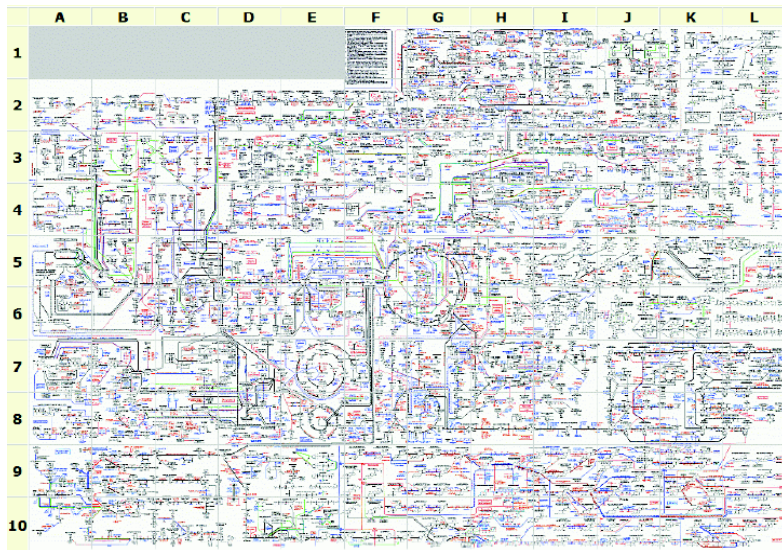
- biochemická interakce molekul popsaná grafem
- uzly
  - molekuly/komplexy biochemických látek
  - biochemické reakce
- hrany
  - regulace (aktivace, represe, katalýza)
  - příslušnost k reakci (produkt, zdroj)
- dráhy — zaměřené na určitá specifika (látky, reakce)
  - typicky signální dráhy
- sítě — komplexní interakce
- různé úrovně abstrakce

# *Interakce proteinů*



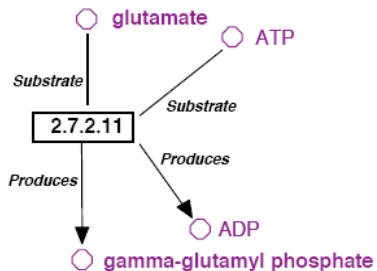


# Metabolická dráha

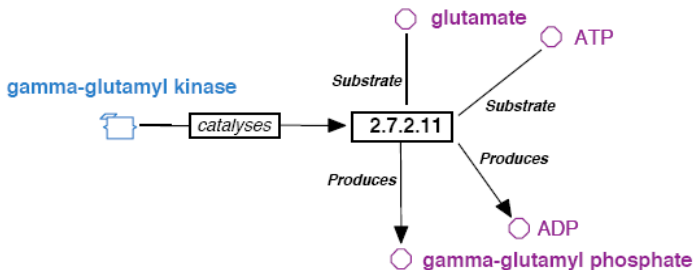


# Konstrukce sítě — reakce

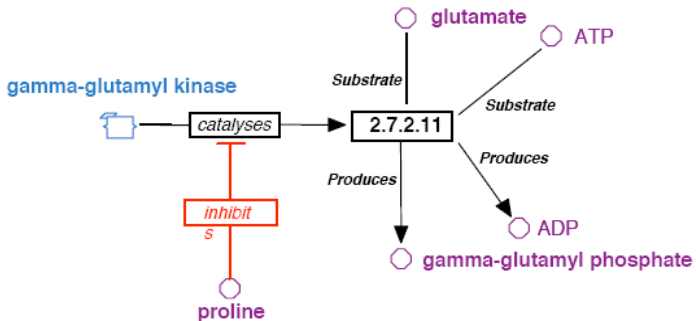
glutamate + ATP  $\rightarrow$  gammaglutamylphosphate + ADP



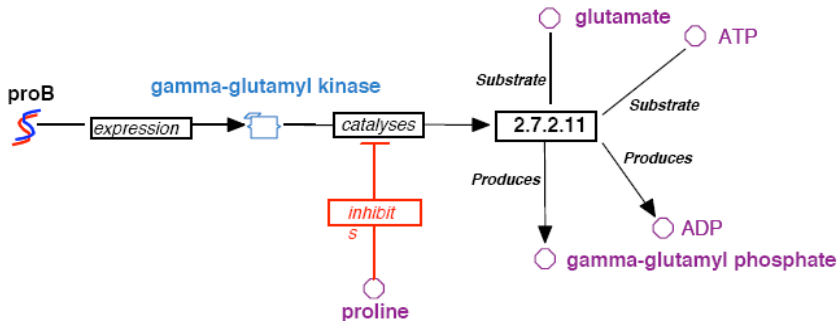
# Konstrukce sítě — enzymová katalýza



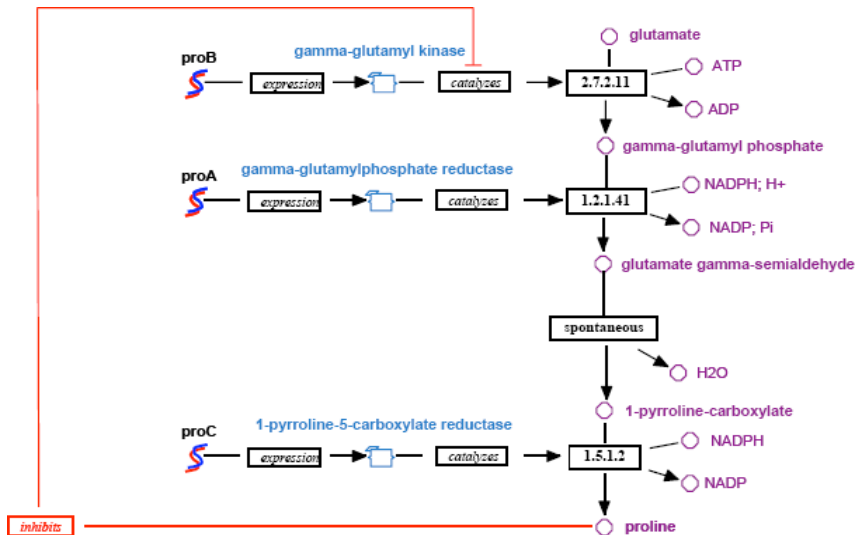
# Konstrukce sítě — inhibice/aktivace



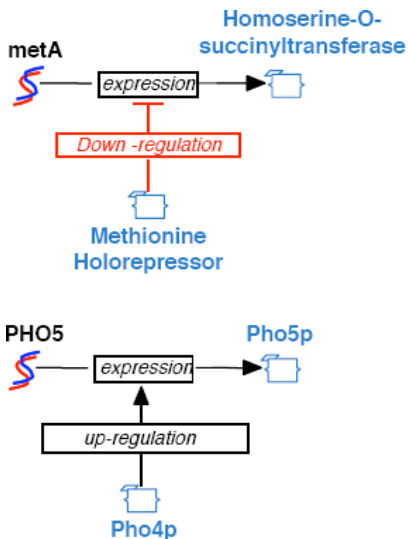
# Konstrukce sítě — transkripce



# Konstrukce sítě — negativní vazba



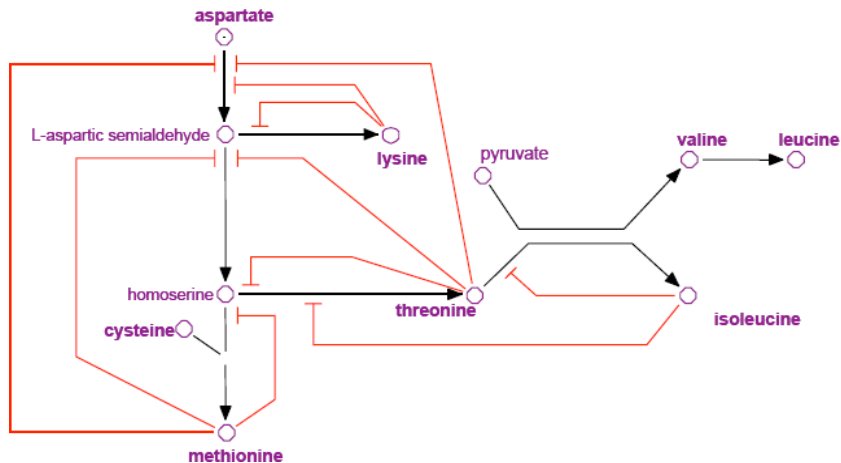
# Konstrukce sítě — transkripční regulace







# Abstrakce metabolické dráhy – schematický diagram





# *Obsah*

*Informace o předmětu*

*Úvod*

*Historie*

*Základní pojmy a principy*

*Modelování a simulace*

## *Proč dělat model?*

### *Cíl*

Pochopit vlastnost organismu (případně jeho reakci na dané podmínky prostředí) se všemi příčinami. Predikovat možné důsledky.

## *Proč dělat model?*

### *Cíl*

Pochopit vlastnost organismu (případně jeho reakci na dané podmínky prostředí) se všemi příčinami. Predikovat možné důsledky.

### *Problém*

Těžko realizovatelné *in vitro*, kde jsou jen omezené možnosti určitých experimentů.

## *Proč dělat model?*

### *Cíl*

Pochopit vlastnost organismu (případně jeho reakci na dané podmínky prostředí) se všemi příčinami. Predikovat možné důsledky.

### *Problém*

Těžko realizovatelné *in vitro*, kde jsou jen omezené možnosti určitých experimentů.

### *Řešení*

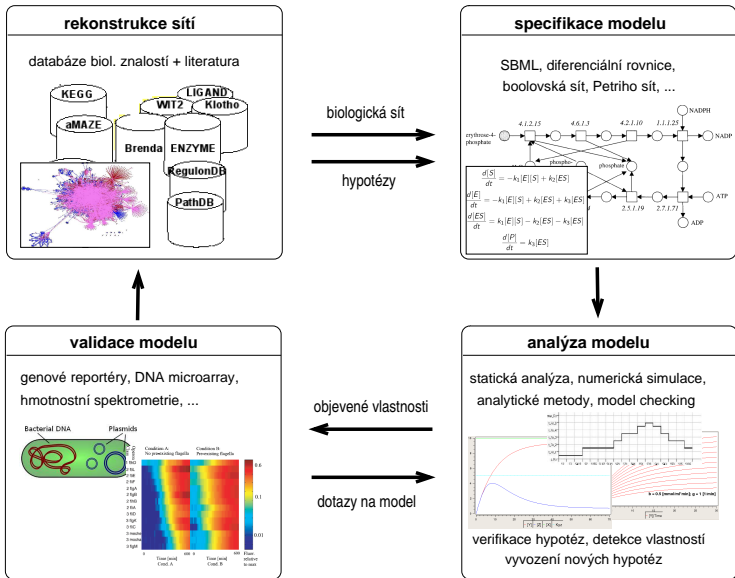
Vytvořit model zachycující všechny známé vztahy související se zkoumanou vlastností. Analýzou a simulací odvodit/potvrdit experimenty a dosavadní hypotézy. Předvídat nové hypotézy.

## *Typy modelů*

- statické modely
  - tzv. network biology: metabolic control analysis, flux balance analysis, ...
  - statická analýza biologické sítě jako grafu/matice
  - statistické srovnání topologie s náhodnými grafy
- dynamické modely
  - aplikace teorie dynamických systémů
  - simulace vývoje v čase
  - nutná znalost dynamických zákonů (např. reakční kinetika)

Budeme-li hovořit o modelu (bez přívlastků), budeme myslet dynamický model.

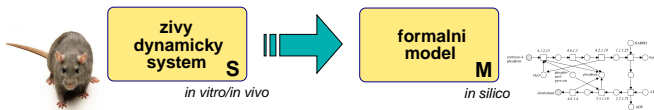
# Uplatnění modelu





# *In silico model*

- abstraktní (formální, výpočetní) model
- teoretický (idealizovaný) obraz skutečného organismu  
→ problém vztahu mezi modelem a modelovaným objektem
- sestává z množiny proměnných a množiny logických a kvantitativních relací mezi proměnnými



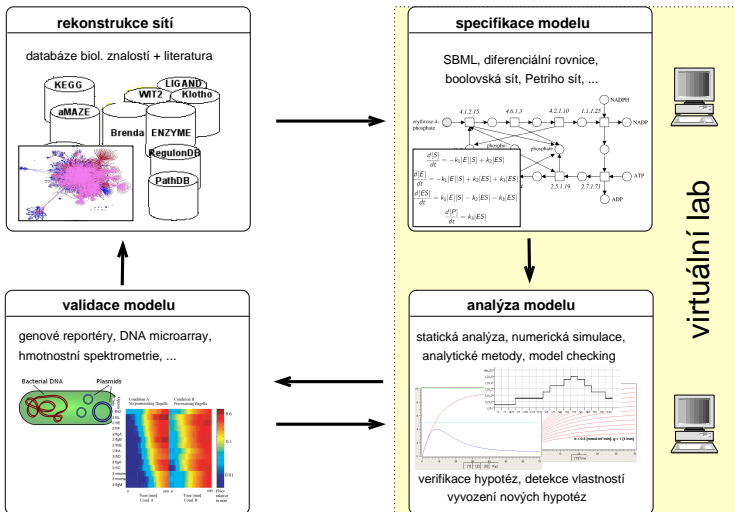
## *Simulace modelu*

- simulace představuje “spuštění” modelu pro dané výchozí nastavení proměnných v daném prostředí
- simulace imituje skutečné chování modelovaného objektu na určité úrovni abstrakce
- simulace umožňuje predikci hypotéz
- simulace zobecňuje a doplňuje in vivo/in vitro experimenty
  - predikce má smysl pouze pro validovaný model!





## *Shrnutí*

- biologický systém definován interakcemi mezi jeho komponentami
- interakce jsou omezeny základními zákony chemie ale i evolučním vývojem
- syntaxí organismu-systému je síť komponent
- sémantikou organismu-systému je jeho funkce (dynamika)
- základní koncepty systémové biologie
  - důraz na interakci, součinnost
  - hierarchie
  - modelování a simulace





# Shrnutí



## *Základní literatura*

-  Alon, U. *An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits*. Chapman & Hall, 2006.
-  Kitano, H. *Looking beyond the details: a rise in system-oriented approaches in genetics and molecular biology*. Curr Genet., 2002.
-  Ellner, S.P. and Guckenheimer, J. *Dynamical Models in Biology*. Princeton University Press, 2006.
-  Bolouri, H. *Computational Modeling of Gene Regulatory Networks – a Primer*. Imperial College Press, 2008.

## *Doplňující literatura*

-  Palsson, B. *Systems Biology: Properties of Reconstructed Networks*. Cambridge University Press, 2006.
-  de Vries, G. et al. *A Course in Mathematical Biology: Quantitative Modeling with Mathematical and Computational Methods*. S.I.A.M., 2006.
-  Edelstein-Keshet, L. *Mathematical Models in Biology*. S.I.A.M., 2005.
-  Wilkinson, D.J. *Stochastic Modelling for Systems Biology*. Chapman & Hall/CRC Mathematical & Computational Biology, 2006.

## Poděkování

Předmět připravován za podpory projektu OPvK Vzdělání pro konkurenceschopnost, projekt *“Inovace bakalářského a magisterského studijního oboru Bioinformatika ve směru Systémová biologie”*, reg. číslo CZ.1.07/2.2.00/07.0464.

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ